

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen

Direktor: Prof. Dr. N. Henning

Kortikoide und neutrale 17-Ketosteroide im Magensaft vor und nach Histaminbelastung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

zu

Erlangen

Vorgelegt von

Manfred Engelhardt

aus Nürnberg

012/161

Dekan: Professor Dr. E. Schreck
Referent: Professor Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Oktober 1960



Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. N. HENNING)

Corticoide und neutrale 17-Ketosteroide im Magensaft vor und nach Histaminbelastung

Von

L. ZICHA, F. SCHEIFFARTH, E. SCHMID und M. ENGELHARDT*

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 2. Mai 1960)

Seit der Einführung von Glucocorticoiden in die Therapie^{20-23, 37} sind auch Nebenwirkungen dieser Verbindungen auf den Magen bekannt geworden³⁸. So traten nach oraler Applikation von Cortisonen Magenbeschwerden, Superacidität und sogar Ulcera im Bereich des Magens und Dünndarms auf. Dies wurde zunächst als lokaler Effekt der Glucocorticoide auf die Magenschleimhaut gedeutet. Es zeigte sich jedoch, daß auch bei parenteral applizierten Glucocorticoidestern die gleichen Nebenwirkungen vorkamen^{2, 5, 15, 30, 35}. Man versuchte nun, den Mechanismus dieser Effekte über eine gesteigerte Histaminproduktion zu erklären. Einerseits wurde die Wirkung der Glucocorticoide im Magenbereich auf eine Aktivierung der Histidindecaboxylase, andererseits auf eine Hemmung der Histaminase zurückgeführt²⁵. Tatsächlich nimmt jedoch der Histamingehalt bestimmter Gewebe während einer Behandlung mit Cortisonderivaten ab und steigt nach Adrenalektomie an^{33, 34}. Außerdem findet sich nach CODE⁴ keine Histaminaseaktivität im Magen, so daß ein Wirkungsmechanismus über dieses Ferment unwahrscheinlich ist.

Die Entstehung von Steroidulcera wurde nun insbesondere mit einer Pepsinaktivierung in Verbindung gebracht¹⁶. Ob die Glucocorticoide dabei direkt an der Magenschleimhaut angreifen, war bisher nicht untersucht. Es gelang lediglich neutrale 17-Ketosteroide nach Instillation von Traubenzuckerlösung im rückgewonnenen Mageninhalt wiederzufinden⁷. Da bei diesen Versuchen häufig verfärbter Magensaft verwendet wurde, stammten diese Steroide möglicherweise nicht aus dem Magen, sondern aus der Galle, bzw. dem Duodenalinhalt. Es lag daher der Gedanke nahe, mit besserer Versuchstechnik folgende Fragen zu prüfen:

1. Inwieweit lassen sich im Leersekret des Magensaftes tatsächlich neutrale 17-Ketosteroide, bzw. Corticoide nachweisen?

2. Bestehen quantitative Unterschiede an neutralen 17-Ketosteroiden und 17-ketogenen Steroiden bei norm- und superaciden, sowie histaminrefraktär anaciden Probanden vor und nach Histaminapplikation?

* D 25

3. Welche Einzelfractionen der 17-Ketosteroide und Corticoide lassen sich im Magensaft chromatographisch bestimmen?

4. Läßt sich der 17-Ketosteroid- und Glucocorticoidspiegel des Magensaftes durch eine Histaminbelastung beeinflussen?

Methodik

Es wurden 10 Fälle mit normacidem Magensaft, 10 mit Superacidität, sowie 10 Probanden mit histaminrefraktärer Anacidität untersucht. Bei sämtlichen Versuchspersonen ermittelten wir die Aciditätsverhältnisse mit dem Coffeinprobetrunk, an den sich bei Anacidität die Histaminprobe mit 1 mg Imido s.c. anschloß. Sämtliche Fälle wurden gastroskopisch und bioptisch untersucht. Ein Ulcus wurde röntgenologisch ausgeschlossen.

Nach Aspiration des Nüchterninhaltes, der verworfen wurde, wurde das Leerssekret des Magens 1 Std lang gesammelt. Anschließend applizierte man 1 mg Histamin s.c. und zog den Magensaft in 15 min-Portionen bis zu einer Gesamtdauer von 2 Std ab. Die Magensaftmenge sämtlicher Einzelportionen wurde gemessen und der pH-Wert mit Merckschem Indicatorpapier kontrolliert. Zur Auswertung kamen nur Magensäfte, die keine Beimengung von Gallenfarbstoffen aufwiesen. Für die Bestimmung der 17-Ketosteroide und der 17-ketogenen Steroide wurden jeweils 10 cm³ der Einzelfractionen verwendet. Bei kleineren Mengen füllten wir zuvor mit destilliertem Wasser auf 20 cm³ auf.

Die neutralen 17-Ketosteroide wurden nach der Methode von ZIMMERMANN^{42, 43}, modifiziert nach DREKTER⁶ und WALTER³⁹, die 17-ketogenen Steroide nach der Methode von NORIMBERSKI²⁸ u. Mitarb., modifiziert nach WALTER⁴⁰, in den Einzelfractionen bestimmt.

Bei 2 Patienten, bei denen aus chirurgischer Indikation eine Gallendrainage vorgenommen worden war, erfolgte die Aufarbeitung der 15 min- sowie der Tagesmengen der Galle und des Magensaftes.

An weiteren 6 normaciden bzw. superaciden Probanden wurden die neutralen 17-Ketosteroide und die 17-ketogenen Steroide nach der Methode von POND³¹ fraktioniert.

Zur Aufstellung von Eichkurven für die Bestimmung der neutralen 17-Ketosteroide nahmen wir Dehydroepiandrosteron (DHA) (Abb. 1). Cortison und Hydrocortison dienten neben DHA als Vergleichssubstanzen für die Auswertung der 17-ketogenen Steroide. Die Eichkurven wurden aufgestellt mit Lösungen von Cortison bzw. Hydrocortison in Eisessig. Ergänzend erfolgten Zusatzversuche mit Hydrocortison zu einem Magensaft mit und ohne gleichzeitige β -Glucuronidase-Hydrolyse (Abb. 2). Bei der säulenchromatographischen Auftrennung der 17-Ketosteroide und der 17-ketogenen Steroide wurde die Elutionsgeschwindigkeit mit einem Triketon ($\Delta 1,4$ Androstadien 3, 11, 17-trion) nachgeprüft. Die Verbindung ließ sich erwartungsgemäß allein bei den 11-oxylierten Steroiden der Androstanreihe nachweisen.

Ergebnisse

Bei Verwendung von DHA als Eichsubstanz ergab sich für die 17-Ketosteroide (17-KS) ein Faktor von 0,24. Nachdem das Lampert-Beersche Gesetz für die mittleren Bereiche zutrifft, konnte dieser Faktor

sämtlichen Ergebnissen zugrunde gelegt werden. Er blieb auch bei mehreren Kontrollen im Verlauf der Untersuchungen unverändert.

Ausgehend von Befunden, wonach Hydrocortison 50—70 % der Glucocorticoide im Plasma ausmacht¹, wurde versucht, die Absolutmengen an 17-ketogenen Steroiden nicht nur auf DHA, sondern auch auf Hydrocortison zu beziehen. Nach der Vorbehandlung verschiedener Hydrocortisonmengen mit Natriumwismutat zeigte sich jedoch, daß das Lampert-Beersche Gesetz, ebenso wie beim Cortison, hier nicht erfüllt wird und die Eichkurve im oberen Bereich steil ansteigt. Die auf Hydrocortison bezogenen Werte an 17-ketogenen Steroiden liegen somit insbesondere im oberen Bereich wesentlich höher als die entsprechenden

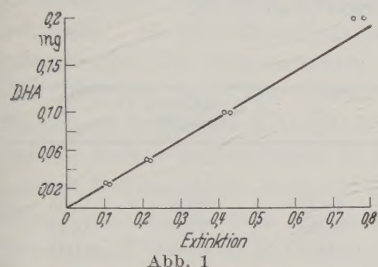


Abb. 1

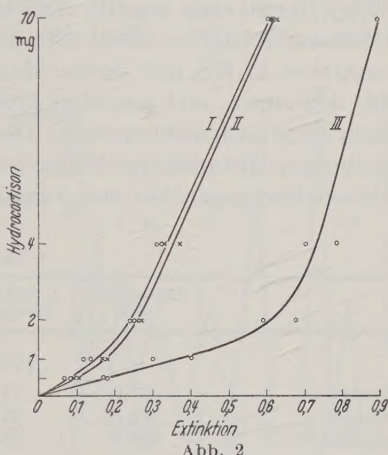


Abb. 2

Abb. 1. Eichkurve von DHA. Farbreaktion nach ZIMMERMANN, modifiziert nach DREKTER und WALTER

Abb. 2. Eichkurven von Hydrocortison; die einzelnen Mengen wurden einem Magensaft zugesetzt. I und II: Vorbehandlung mit Natriumwismutat und anschließende Zimmermannsche Farbreaktion. III: Die gleiche Eichkurve nach β -Glucuronidase-Hydrolyse

DHA-Werte. Sie sind in einzelnen Fällen sogar so hoch, daß die errechneten Hydrocortisonmengen die physiologischen Werte in Körperflüssigkeiten um ein Vielfaches überschreiten. Außerdem ist die Fraktion der 11-oxylierten 17-KS im Magensaft relativ niedrig, was auch gegen hohe Hydrocortisonwerte spricht (vgl. BURSTEIN³). Es muß daher angenommen werden, daß der Anteil des Hydrocortisons im Magensaft doch relativ geringer als im Plasma ist. Wird der Magensaft mit β -Glucuronidase hydrolysiert, so liegen die Extinktionswerte höher als bei einfacher Säurehydrolyse. Der Einfluß abgespaltener Glucuronsäure konnte durch entsprechende Kontrollversuche ausgeschlossen werden. Außerdem ergibt weder β -Glucuronidase noch z.B. Glucuronsäurelacton allein eine Farbreaktion mit m-Dinitrobenzol.

Das Leersekret des Magensaftes enthält bei normaciden Versuchspersonen im Mittel 9,4 γ /15 min an neutralen 17-KS, bzw. 37,6 γ /Std. Bei einer Vergleichsgruppe von 10 Fällen mit Supracidität sind die

Durchschnittswerte mit 12,2 γ /15 min, bzw. 49,0 γ /Std etwas höher. Histaminrefraktär anazide Patienten haben mit 7,5 γ /15 min bzw. 29,9 γ /Std die niedrigste Leersekretion an 17-KS. Die gegenüber norm-aciden Probanden höheren Werte bei Superacidität und niedrigeren 17-KS-Mengen bei histaminrefraktärer Anacidität lassen sich statistisch jedoch noch nicht sichern. Bezogen auf DHA wird etwa die 3fache Menge an 17-ketogenen Steroiden gefunden. Zwischen Norm- und Superaciden findet sich kein Unterschied. Die Mittelwerte bei Achylikern liegen mit 20,8 γ /15 min etwa um 10 γ niedriger als in den anderen Gruppen. Nach Histamin erfolgt in sämtlichen Gruppen ein signifikanter Anstieg der neutralen 17-KS mit einem Maximum innerhalb der ersten Stunde. Bei den super- und anaciden Probanden sind die Ausgangswerte auch nach 2 Std noch nicht erreicht. Die 17-ketogenen Steroide zeigen dagegen nach einer Histaminapplikation bei allen 3 Gruppen keinen signifikanten Unterschied gegenüber den Ausgangswerten (Tabelle 1).

Tabelle 1

	Leersekret 1 Std	1. Std nach Histamin	P	2. Std nach Histamin	P
17-KS in γ					
Norm	37,6	71,2	0,01	55,8	0,05
Super	49,0	87,5	0,05	75,7	0,01
Anacide	29,9	65,5	0,01	62,5	0,01
17-ketogene Steroide in γ					
Norm	125,0	135,4	—	122,4	—
Super	124,3	155,3	—	83,7	—
Anacide	83,1	99,0	—	85,3	—

Die Konzentrationen an neutralen 17-KS und 17-ketogenen Steroiden verhalten sich im Leersekret anders als die Absolutwerte. Sie sind am höchsten bei der Gruppe der Achylien und erreichen bei den 17-KS im Einzelfall Werte bis zu 452 γ /100 cm³ bzw. 904 γ /100 cm³ bei den 17-ketogenen Steroiden. Bei den 17-KS steigen die Konzentrationen in den Einzelportionen nach Histamin an, wobei, wie im Leersekret, die höchsten Werte bei den Achylikern gefunden werden. Die Konzentrationen der 17-ketogenen Steroide nehmen dagegen nach Histaminbelastung ab. Die hohen, auf 100 cm³ Magensaft bezogenen Mengen an 17-KS und 17-ketogenen Steroiden bei Anaciden errechnen sich aus den niedrigen Sekretvolumina (Tabelle 2).

Bei 2 normaciden Patientinnen mit einer Gallefistel erfolgten Kontrollen von 17-KS und 17-ketogenen Steroiden in der Galle und auch im Sekret des Magens. Es sollte hierbei geprüft werden, ob sich auch bei Ausschaltung des enterohepatischen Kreislaufes Steroide im Magensaft nachweisen lassen. Die Untersuchungsergebnisse zeigen, daß sich in

Tabelle 2

	N	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min	90 min	105 min	120 min
Mittelwerte der 17-KS in γ -%									
Norm	136	152	175	196	144	165	231	199	177
Super	144	178	245	193	193	315	265	286	257
Anacide . . .	206	433	442	346	421	344	358	449	513
Mittelwerte der 17-ketogenen Steroide in γ -%									
Norm	413	348	404	244	233	272	332	447	412
Super	482	374	222	268	304	284	241	151	267
Anacide . . .	684	423	523	623	484	479	395	278	489

einer Tagessekretmenge von 260 bis 400 ml Galle 529—2589 γ an neutralen 17-KS, sowie 3345—9264 γ an 17-ketogenen Steroiden finden. In manchen 15 min-Einzelpartitionen stieg hierbei die Konzentration bis auf 4560 γ -% an. Die Werte im Magensaft verhielten sich ähnlich wie bei den vorher besprochenen 10 Fällen mit Normacidität. In der 24 Std-Menge des Magensaftes finden sich 908 γ an 17-KS und 3210 γ an 17-ketogenen Steroiden, was im zeitlichen Mittel den Werten der Leer-

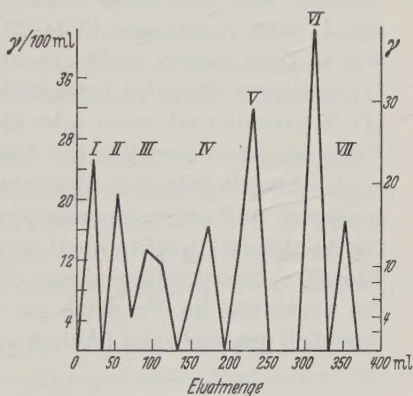


Abb. 3. Fraktionierung der in einer Stundenmenge enthaltenen neutralen 17-Ketosteroide des Magenleersekretes. Chromatographie nach POND

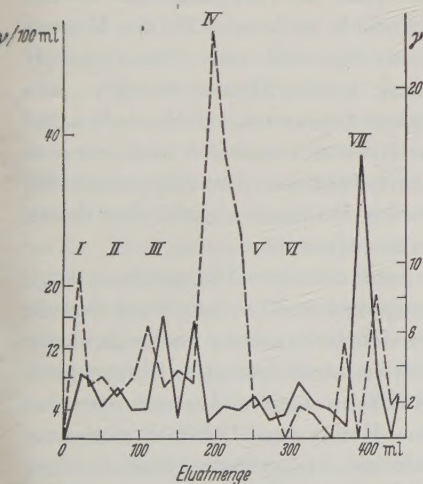


Abb. 4

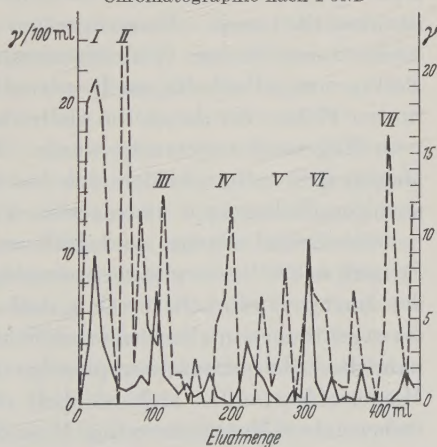


Abb. 5

Abb. 4 u. 5. Fraktionierung der in einer Stundenmenge enthaltenen neutralen 17-Ketosteroide und 17-ketogenen Steroide des Magenleersekretes. Chromatographie nach POND.
— 17-Ketosteroide, - - - - - 17-ketogene Steroide

sekretion bei normaciden Probanden entspricht. Die Konzentrationen an 17-KS und 17-ketogenen Steroiden liegen auch hier im normalen Streuungsbereich.

Bei Fraktionierung der neutralen 17-KS können in sämtlichen Fraktionen nach Pondscher Chromatographie Steroide nachgewiesen werden, die die typische Zimmermannsche Farbreaktion ergeben (Abb. 3). Die Verteilung der neutralen 17-KS auf die einzelnen Fraktionen ist von Fall zu Fall unterschiedlich. Es fällt auf, daß die Monochlorid- und Monoketonfraktion des Magensaftes relativ hoch ist im Vergleich zum Androsteron und Ätiocholanolon (Fraktion IV und V), die im Urin normalerweise 60—70% der Gesamt-17-KS ausmachen. Die Fraktionen IV und V betragen 13,5—23,0%, im Durchschnitt 20,0%. Ähnlich wie im Urin variiert im Magensaft der Anteil der VI. und VII. Fraktion (11-oxylierte Steroide) beträchtlich (Abb. 3—5). Die Mengen an DHA (II. Fraktion) sind meist sehr niedrig und überschreiten nur in einem Falle den Wert von 9% der Steroidmenge.

Unterwirft man den Magensaft einer Vorbehandlung mit Natriumwismutat und chromatographiert nach POND, so findet sich ebenfalls ein deutlicher Gipfel in der I. Fraktion. Es lassen sich außerdem mehr Einzelfraktionen differenzieren als bei den neutralen 17-KS, wobei sich die Verteilung im Vergleich zur simultanen Fraktionierung der 17-KS erheblich unterscheidet (Abb. 4 und 5).

Diskussion

Aus den Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß sich sowohl neutrale 17-KS als auch 17-ketogene Steroide im Leersekret des Magens nachweisen lassen. Beimengungen von Speichel oder Duodenalsaft konnten bei unserer Versuchsanordnung ausgeschlossen werden. Ein Reflux von gallenhaltigem Duodenalinhalt bestand mit Sicherheit nicht in den Fällen, bei denen die Galle durch Fistel abgeleitet und getrennt vom Magensaft untersucht wurde. Die gefundenen Steroidmengen des Magensaftes unterscheiden sich bei diesen Probanden nicht von denen der Vergleichsgruppe normacider Versuchspersonen.

Auf Grund eigener und früherer methodischer Überprüfung (vgl. ZIMMERMANN⁴⁴), sowie der chromatographischen Fraktionierung konnte der Nachweis erbracht werden, daß es sich bei unseren Farbreaktionen im wesentlichen um Steroide und nicht etwa um andersartige Chromogene handelte. Bei chromatographischer Auftrennung von Leersekreten des Magensaftes fanden sich nämlich eine Reihe von 17-KS-Fraktionen, insbesondere Monoketone und Monochloride, 11-oxylierte Steroide, aber auch Androsteron, Ätiocholanolon und DHA. Nach Vorbehandlung des Magensaftes mit Natriumwismutat ergab sich sogar ein Hinweis auf weitere neutrale 17-KS, die jedoch nicht genauer definiert werden konn-

ten. Relativ hoch war in sämtlichen Fällen der Anteil an Monochloriden und Monoketonen. Allerdings verhielten sich die einzelnen Maxima bei chromatographischer Auftrennung der neutralen 17-KS und der 17-ketogenen Steroide recht unterschiedlich. Ein Vergleich der Ergebnisse, die bei der Steroidfraktionierung des Magensaftes gewonnen wurden, mit dem Steroidspektrum anderer Körperflüssigkeiten, ist vorerst nur für die neutralen 17-KS möglich. Es zeigt sich, daß prinzipiell sämtliche Fraktionen, die im Urin vorkommen, auch im Magensaft vorhanden sind.

Da man nach β -Glucuronidase-Hydrolyse des Magensaftes wesentlich höhere Werte erhält als bei der einfachen Säurehydrolyse, muß angenommen werden, daß ein großer Teil der vorhandenen Steroide an Glucuronsäure gebunden ist. Glucuronsäure, Glucuronsäurelacton und β -Glucuronidase ergaben in eigenen Vorversuchen keine Farbreaktion mit m-Dinitrobenzol.

Die pro Stunde in den Magensaft gelangenden Steroidmengen schwanken bei nüchternen normalen Versuchspersonen für die neutralen 17-KS zwischen 17 und 91 γ , für die 17-ketogenen Steroide zwischen 26 und 561 γ . Die Gesamttagesmenge an 17-KS ist im Magensaft geringer als im Urin, die der 17-Ketogenen dagegen etwa ebensohoch.

Beim Vergleich der einzelnen Gruppen ergeben sich die höchsten Stundenmengen an Steroiden im Magensaft superacider Probanden, die niedrigsten bei den Fällen mit histaminrefraktärer Anacidität. Die Applikation von Histamin führt zu einem statistisch gesicherten Anstieg der neutralen 17-KS bei allen 3 Gruppen, wobei auch der 2 Std-Wert nach Histamin noch deutlicher erhöht ist. Im Gegensatz dazu läßt sich ein entsprechender Anstieg der 17-ketogenen Steroide nach Histamin nicht feststellen. Bemerkenswert erscheint vor allem die Beobachtung, daß es auch bei Patienten mit Achylie zu einer Zunahme der 17-KS nach Histaminapplikation kommt, obwohl eine bioptisch gesicherte Schleimhautatrophie bestand und eine Neutralrotausscheidung²⁴ in den Magen fehlte. Hier finden sich auch auffallenderweise die höchsten Konzentrationen an Steroiden, die in einzelnen Fällen bis um das 30fache höher sind als im Plasma. Inwieweit die Abgabe von Steroiden in den Magensaft auf einer echten Sekretionsleistung der Schleimhaut gegen ein Konzentrationsgefälle oder auf einer Wasserrückresorption beruht, muß zunächst noch offenbleiben. Sofern man einen Sekretionsmechanismus annimmt, besteht hier zunächst ein Gegensatz zu anderen Funktionsproben. Man müßte annehmen, daß die Abgabe von Steroiden entweder durch andere Zellen erfolgt als die Sekretion von Säure oder Neutralrot, oder daß selbst eine weitgehend atrophische Zelleinheit noch imstande ist gewisse Stoffwechselfunktionen zu gewährleisten.

Es fand sich nun, daß sich einerseits Beziehungen zwischen Pepsinaktivierung und Magengeschwüren¹⁴, andererseits zwischen einer Glucocorticoidbehandlung und einer erhöhten Uropepsinausscheidung⁹⁻¹³ aufstellen lassen. Interessant sind in diesem Zusammenhang neuere Befunde von HEINKEL¹⁷⁻¹⁹, der mit verbesserter Untersuchungstechnik auch bei histaminrefraktär anaciden Patienten mit Schleimhautatrophie Pepsin im Magensaft nachweisen konnte. Hier besteht eine gewisse Parallele zu unseren Versuchen. Im übrigen treten auch parenteral applizierte Glucocorticoide in den Magensaft über⁴¹, wie wir kürzlich zeigen konnten. Diese Ergebnisse stützen somit die Annahme eines direkten Angriffspunktes von Glucocorticoiden an der Magenschleimhaut. Der Wirkungsmechanismus über eine Pepsinaktivierung ist wahrscheinlich, die Mitbeteiligung einer erhöhten Histaminproduktion an diesen Stoffwechselvorgängen nicht ausgeschlossen.

Unabhängig vom Magen gelangt eine gewisse Menge von Steroiden über die Galle in den Darm. Die Tagesmengen an 17-ketogenen Steroiden entsprechen etwa dem oberen Normbereich der Urinwerte, während die neutralen 17-KS mit 0,9—2,5 mg/Tag niedriger liegen.

Steroide können nach unseren Untersuchungsergebnissen nicht nur über den Leberkreislauf, sondern auch etwa im gleichen Ausmaß über die Magenschleimhaut in den Darm gelangen. Inwieweit im enterohepatischen Kreislauf neben der Rückresorption auch eine Sekretion von Steroiden in anderen Darmabschnitten möglich ist, bleibt zunächst noch offen. Die nach Applikation von C¹⁴-markiertem Hydrocortison und Oestradiol beobachteten erheblichen Konzentrationen von Steroiden und deren Abbauprodukte im Darm^{8, 27, 29, 30, 36} ließen keine Rückschlüsse auf die Ausscheidung dieser Verbindungen über den Magen zu. Bedauerlicherweise wurde nämlich bei diesen Versuchsanordnungen dem Magen als Sekretionsorgan nicht Rechnung getragen. Auch die Deutung der Versuche von KARL²⁶, der geringe Mengen von Prednisolon im Duodenalsaft wiederfand, wird durch unseren Nachweis von Prednisolon im Magensaft korrigiert. Man muß daher bei Bilanzversuchen mit Steroiden die Ausscheidung dieser Substanz über den Magen berücksichtigen. Der Begriff des enterohepatischen Kreislaufes bedarf, was die untersuchten Steroidgruppen anbetrifft, der Erweiterung.

Zusammenfassung

Im Leersekret des Magens lassen sich neutrale 17-Ketosteroide sowie 17-ketogene Steroide nachweisen. Die größten Mengen an diesen Steroiden findet man bei Superaciden, die geringsten bei histaminrefraktär anaciden Probanden. Nach Histaminapplikation kommt es bei norm-, super- und anaciden Versuchspersonen zu einem signifikanten Anstieg der 17-Ketosteroide. Die säulenchromatographische Auf-

trennung der neutralen 17-Ketosteroide des Magensaftes ergibt, daß sich zwar sämtliche Urinfraktionen darstellen lassen, ihre relativen Beziehungen jedoch unterschiedlich sind.

Auf Grund der Untersuchungsergebnisse muß der Begriff des enterohepatischen Kreislaufes für diese Steroidverbindungen erweitert werden. Die Rolle der physiologischen und synthetischen Glucocorticoide für den Pathomechanismus der Supercidität und des Ulcus wird diskutiert.

Literatur

- ABELSON, D., and D. A. BORCHERS: Plasma cortisol levels in man following oral and intravenous administration of cortisol. *J. clin. Endocr.* **19**, 219 (1959).
- ² BUNIM, J. J., M. ZIFF and C. McEWEN: Evaluation of prolonged cortisone therapy in rheumatoid arthritis: 4 years study. *Amer. J. Med.* **18**, 27 (1955).
- ³ BURSTEIN, S., K. SAVARD and R. I. DOREMAN: In vivo metabolism of hydrocortisone. *Endocrinology* **53**, 88 (1953).
- ⁴ CODE, C. F., and R. W. SCHAYER: Diskussion, Ciba Foundation Symposium on Histamine. London: J. and A. Churchill 1956, p. 302.
- ⁵ DORDICK, J. R., S. L. FELDER, F. POLANSKY and A. GEFFEN: Gastrointestinal side effects related to Prednisone and Prednisolone. *N.Y. St. J. Med.* **57**, 2049 (1957).
- ⁶ DREKTER, I. J., A. HEISER and T. MCGAVACK: Determination of urinary steroids; preparation of pigment free procedure for estimation of total 17 Ketosteroids. *J. clin. Endocr.* **12**, 55 (1952).
- ⁷ FARNSWORTH, E. B.: 17-Ketosteroids in gastric juice. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **99**, 135 (1958).
- ⁸ FIRSCHEIN, H. E., F. DE VENUTO, W. M. FITCH, E. M. PEARCE and U. WESTPHAL: Distribution of injected cortisol-4-C-14 in normal and shocked rats. *Endocrinology* **60**, 347 (1957).
- ⁹ FORSHAM, P. H., V. DI RAIMONDO, T. BURNS, D. LIEBOWITZ and J. CARBONE: First Internat. Conf. on Meticorten, New York, 1955.
- ¹⁰ GEYER, G., u. E. KEIBL: Die Pepsinogenausscheidung im Harn und ihre tagesrhythmischen Schwankungen. *Wien. med. Wschr.* **103**, 748 (1953).
- ¹¹ GOODMAN, R. D., E. SANDOVAL and J. A. HALSTED: Observations on some of technical and clinical factors influencing determination of uropepsin excretion in man. *J. Lab. clin. Med.* **40**, 872 (1952).
- ¹² GRAY, S. J., J. A. BENSON jr., H. M. SPIRO and R. W. REIFENSTEIN: Symposium on ACTH and Cortisone as related to gastrointestinal tract; effects of ACTH and Cortisone upon stomach: its significance in normal and in peptic ulcer. *Gastroenterology* **19**, 658 (1951).
- ¹³ GRAY, S. J., C. RAMSEY, R. W. REIFENSTEIN and J. A. BENSON jr.: Significance of hormonal factors in pathogenesis of peptic ulcer. *Gastroenterology* **25**, 156 (1953).
- ¹⁴ GRAY, S. J., C. G. RAMSEY and R. W. REIFENSTEIN: Clinical use of uropepsin determination in medicine and surgery. *New Engl. J. Med.* **251**, 835 (1954).
- ¹⁵ GRAY, S. J., and C. G. RAMSEY: Adrenal influences upon the stomach and the gastric responses to stress. *Recent Progr. Hormone Res.* **13**, 583 (1957).
- ¹⁶ GRAY, S. J.: The effect of steroids on the gastrointestinal tract. *Amer. J. Gastroenterology* **30**, 266 (1958). — *Gastroenterology* **37**, 412 (1959).
- ¹⁷ HEINKEL, K., A. BAUMER u. N. HENNING: Untersuchungen über den Pepsin- und Kathepsingehalt der menschlichen Magenschleimhaut. *Klin. Wschr.* **1955**, 1099.

- ¹⁸ HEINKEL, K., u. A. BAUMER: Über die Beurteilung der Fermentsekretion der Magenschleimhaut auf Grund von Säurebestimmungen. *Ärzt. Lab.* **4**, 141 (1956).
- ¹⁹ HEINKEL, K., u. H. BREINING: Untersuchungen über die Uro-Pepsin- und Uro-Kathepsinausscheidung und ihre Beziehung zum histologischen Zustand der Fundusschleimhaut des menschlichen Magens. *Ergebnisse fermentchemischer und biotisch-histologischer Untersuchungen. Gastroenterologia (Basel)* **91**, 285 (1959).
- ²⁰ HENCH, P. S., E. C. KENDALL, C. H. SLOCUMB and H. F. POLLEY: The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy 11 dehydrocorticosterone: compound E) and of the pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc. Mayo Clin.* **24**, 181 (1949).
- ²¹ HENCH, P. S., C. H. SLOCUMB, A. R. BARNES, H. L. SMITH, H. F. POLLEY and E. C. KENDALL: The effect of the adrenal cortical hormone 17-Hydroxy-11-dehydrocorticosterone (compound E) on the acute phase of rheumatic fever: preliminary report. *Proc. Mayo Clin.* **24**, 277 (1949).
- ²² HENCH, P. S.: Introduction: cortisone and ACTH in clinical medicine. *Proc. Mayo Clin.* **25**, 474 (1950).
- ²³ HENCH, P. S., E. C. KENDALL, C. H. SLOCUMB and H. F. POLLEY: Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions: studies in clinical physiology. *Arch intern. Med.* **85**, 545 (1950).
- ²⁴ HENNING, N., u. R. JÜRGENS: Beziehungen der Farbstoffexkretion zur Sekretion und Morphologie des kranken Magens. *Münch. med. Wschr.* **77**, 1961 (1930).
- ²⁵ KAPPELLER, ADLER, R.: The effect of sex hormones on Histaminase. *Ciba Foundation Symposium on Histamine. London: J. and A. Churchill* 1956, S. 272.
- ²⁶ KARL, H. J.: Untersuchungen über den Plasmagehalt und die Ausscheidung von 1-Dehydro-17-Hydroxycorticosteroiden nach Belastung mit Prednisolon beim Menschen. *Klin. Wschr.* **37**, 495 (1959).
- ²⁷ LEBLOND, C. P.: Steroids. *Ciba Found. Coll. Endocr.* **2**, 150 (1952).
- ²⁸ NORIMBERSKI, J. K., R. D. STUBBS and H. F. WEST: Assessment of adrenocortical activity by assay of 17-Ketogenic steroids in urine. *Lancet* **1953I**, 1276.
- ²⁹ PASCHKIS, K. E., and A. E. RAKOFF: Some aspects of the physiology of estrogenic hormones. *Recent Progr. Hormone Res.* **5**, 115 (1950).
- ³⁰ PEARLMAN, W. H., K. E. PASCHKIS, A. E. RAKOFF, A. CANTAROW, A. A. WALKING and L. E. HANSEN: Note on biliary excretion of exogenous estrogen. *Endocrinology* **36**, 284 (1945).
- ³¹ POND, M. H.: Microchromatographic method for separation of certain fractions of 17-Ketosteroids in human urine. *Lancet* **1951II**, 906.
- ³² ROWE jr., A., and A. H. ROWE: Cortisone and corticotropin in allergic diseases. *Calif. Med.* **77**, 387 (1952).
- ³³ SCHAYER, R. W., R. L. SMILEY and K. J. DAVIS: Inhibition by cortisone of the binding of new histamine in rat tissue. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **87**, 590 (1954).
- ³⁴ SCHAYER, R. W.: The origin of Histamine in the body. *Ciba Foundation Symposium on Histamine. London: J. and A. Churchill* 1956, S. 298.
- ³⁵ SCHEIFFARTH, F., u. L. ZICHA: Klinische Erfahrungen mit Dexamethason und anderen neueren Corticoiden. *Medizinische* **38**, 1737 (1959).
- ³⁶ STIMMEL, B. F., and J. A. MAY: Metabolism of ethinyl estradiol in man. *J. clin. Endocr.* **11**, 408 (1951).

- ³⁷ THORN, G. W., and P. H. FORSHAM: Metabolic changes in man following adrenal and pituitary hormone administration. *Recent Progr. Hormone Res.* **4**, 229 (1949).
- ³⁸ THORN, G. W., P. H. FORSHAM, T. F. FRAWLEY, S. R. HILL jr., M. ROCHE, D. STAEHELIN and D. L. WILSON: The clinical usefulness of ACTH and cortisone. *New Engl. J. Med.* **242**, 782 (1950).
- ³⁹ WALTER, K.: Zur Bestimmung der 17-Ketosteroide im Harn. *Klin. Wschr.* **30**, 474 (1952).
- ⁴⁰ ZICHA, L.: Endokrines System. In HENNING, Laboratoriumsdiagnostik, S. 581. Berlin u. München: Urban & Schwarzenberg 1959.
- ⁴¹ ZICHA, L., M. ENGELHARDT u. W. HAAS: Der Steroidgehalt des Magensaftes und seine Beeinflußbarkeit durch Histamin und intravenöse Therapie mit neueren Corticoidderivaten. *Vortr. 20. Tagg der Dtsch. Ges. Verd.- u. Stoffwechsel-Krankheiten, Kassel*, 14.—17. Okt. 1959.
- ⁴² ZIMMERMANN, W.: Eine Farbreaktion der Sexualhormone und ihre Anwendung zur quantitativen colorimetrischen Bestimmung. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **233**, 257 (1935).
- ⁴³ ZIMMERMANN, W.: Colorimetrische Bestimmung der Keimdrüsenhormone. 2. Mitt. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **245**, 47 (1936).
- ⁴⁴ ZIMMERMANN, W.: Chemische Bestimmungsmethoden von Steroidhormonen in Körperflüssigkeiten. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- Dr. L. ZICHA, Prof. Dr. F. SCHEIFFARTH, Dr. E. SCHMID und Dr. M. ENGELHARDT, Medizinische Univ.-Klinik, Erlangen, Krankenhausstraße 12

LEBENS LAUF

Am 3. August 1936 wurde ich, Manfred Engelhardt, als Sohn des Zahnarztes Hans Engelhardt und seiner Ehefrau Gertrud geb. Siewers in Nürnberg geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in meiner Heimatstadt trat ich im September 1946 in die Düreroberrealschule ein. Das Zeugnis der Reife erhielt ich im Juli 1954. Im gleichen Jahr begann ich mit dem Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen. Die vorklinischen Studien schloß ich im März 1957 mit der ärztlichen Vorprüfung ab. Während meiner klinischen Semester, die ich ebenfalls in Erlangen verbrachte, war ich an der Medizinischen Universitätsklinik mit meiner Inaugural-Dissertation beschäftigt. Die ärztliche Prüfung legte ich am 9. August 1960 in Erlangen ab.

